

# ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 1/2009

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



**Джон Шарп, издатель первых правил GMP Великобритании (справа),  
и Александр Федотов, президент АСИНКОМ, на конференции PHSS,  
Великобритания, октябрь 2008 г.**

---

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS  
The magazine of the Association of Engineers  
for Microcontamination Control  
(ASENMCO)

# НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВЕЛИКОБРИТАНИИ «THE PHARMACEUTICAL AND HEALTHCARE SCIENCES SOCIETY» (PHSS)



*На конференции PHSS в Ноттингеме, Великобритания,  
16 октября 2008 г., слева направо:  
Кейт Маккормик, Александр Федотов, Гордон Фаркварсон*

Общество основано в 1981 г. и его деятельность направлена на развитие исследований, разработок, производства и контроля лекарственных средств и медицинской продукции.

Члены общества активно работают в области GMP, GCP, GLP, участвуют в рабочих группах по этим документам и занимают активную позицию в продвижении новой техники и технологии.

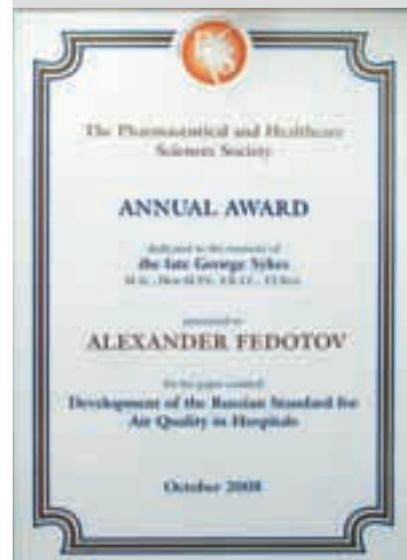
Общество издает журнал «The European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences» («Европейский журнал парентеральных и фармацевтических наук»).

В №4/2008 нашего журнала опубликована статья Джона Шарпа (John Sharp), одного из разработчиков и издателя первых правил GMP Великобритании.

В этом и в следующих номерах журнала мы публикуем доклады, представленные на конференции PHSS в Ноттингеме, Великобритания, 16 октября 2008 г.

PHSS один раз в год присуждает почетную премию памяти Джорджа Сайкса (George Sykes Annual Award) за лучшую публикацию. Джордж Сайкс был крупным специалистом по микробиологии и одним из организаторов инспекции GMP Великобритании.

В 2008 г. эта почетная награда была присуждена президенту АСИНКОМ А.Е. Федотову за публикацию «Разработка российского стандарта на чистоту воздуха в больницах» в «Европейском журнале парентеральных и фармацевтических наук».



№ 43 с начала издания  
в 1992 г.

Рег. № 1434 от 19.12.91  
в Министерстве печати и  
массовой информации РФ

**Главный редактор**

**А.Е. Федотов**

**Редакционная коллегия:**

**И.А. Герт**

**Т.И. Иванюк**

**А.Я. Найденов**

**Э.И. Найденов**

**А.Е. Приходько**

**Н.И. Окунский**

**С.Е. Строгов**

**Адрес АСИНКОМ:**

127299, Россия,  
г. Москва,  
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 777-72-31,  
тел. (495) 459-06-74  
(495) 459-91-10

E-mail: asincom@mail.cnt.ru

www.asincom.org.ru

© Общероссийская  
общественная организация  
«Ассоциация инженеров  
по контролю микрозагряз-  
нений» (АСИНКОМ)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Предприятия, находящиеся  
на информационном обслуживании  
в АСИНКОМ ..... 2

### КОНФЕРЕНЦИЯ PHSS

**Джон Шарп**

GMP – от начала до наших дней.  
Некоторые размышления автора .... 3

**Саймон Вейси**

Размещение зондов пробоотборных  
устройств ..... 12

**Тони Харрисон**

Мониторинг концентрации аэрозоля  
в чистых помещениях ..... 17

### XVIII КОНФЕРЕНЦИЯ АСИНКОМ

**И.А. Герт**

Система обеспечения качества  
(трудности, практика внедрения)  
и документация по GMP ..... 21

**Микки Хессе**

Выбор и обработка одежды  
для чистых помещений .....24

**Г. Киреева**

Отечественные технологии  
для высокого качества  
продукции ..... 27

Companies and plants that are on  
informative service of  
ASENMCO ..... 2

### PHSS CONFERENCE

**John Sharp**

GMP – 1971 to the Present (and into  
the Future?) ..... 3

**Simon Veysey**

Location  
of Sampling Probes .....12

**Tony Harrison**

Cleanroom  
Particle Monitoring .....17

### ASENMCO XVIII CONFERENCE

**I.A. Gert**

Quality Management System  
(Difficulties and Practice)  
and GMP Documentation .....21

**Micky Hesse**

Selection and Treatment  
of Cleanroom Garments .....24

**G. Kireeva**

Domestic Technologies  
for high Quality  
Products .....27

## Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ

№ п/п	Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
1	ООО «Вайсс Климатехник»	115114 г. Москва, ул. Летниковская д. 10, тел. (495) 787 20 43, факс 787 11 74 www.wkt.ru www.wkt.com weiss@wkt.ru	Производство кондиционеров
2	Представительство фирмы ГЕА в Москве	105094 г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1, тел. (495) 956-66-74, 956-33-34, факс 956-15-72 www.gegkm.ru, gem@geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
3	ЗАО «Гедон Рихтер РУС»	140342 Московская обл., Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40, тел. (495) 788-86-30 www.rg-rus.ru, moscow@rg-rus.ru	Производство лекарственных средств
4	ФГУП «ГНЦ РФ ФЭИ»	249033 г. Обнинск, Калужская обл., пл. Бондаренко, 1 тел. (48439) 9-84-41, факс 6-80-08 www.ippe.ru, solo@ippe.ru	Производство радиофармпрепаратов
5	ОАО «Дальхимфарм»	680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, тел./факс (4212) 53-91-87, www.dhf.khv.ru, asup@dalhimfr.khv.ru	Производство лекарственных средств
6	ООО «Диамед»	123182 г. Москва, ул. Живописная, 46, тел./факс (499) 193-11-75, 190-95-05, 190-58-32 diamed-tt@umail.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
7	ООО «Инвар-проект»	127299 г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел./факс (499) 156-28-98, (495) 777-72-31 www.invar-project.ru, invar@mail.cnt.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж и аттестация
8	ФГУП «Курская биофабрика «БИОК»	305004 г. Курск, ул. С. Разина, 5, тел. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96 www.biok.ru, marketing@biok.ru	Производство лекарственных средств
9	ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111116 г. Москва, Энергетический проезд, д. 6, тел. (495) 362-74-75, 362-78-25, факс 234-19-77 www.mediana-filter.ru, info@mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
10	ООО «Медстиль»	127521 г. Москва, 17-й пр-д Марьянской рощи, д. 9а, тел. (495) 619-66-96, 918-63-63, 619-82-35 www.medstyle.ru, medstyle@medstyle.ru	Производство медицинской одежды
11	ЗАО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313 г. Миасс, Челябинской обл., ул. Севастопольская 1а, тел./факс (3513) 24-25-46, 29-86-85 www.laminar.ru, laminar@laminar.ru	Производство и поставка медицинского оборудования
12	ОАО «Мосэлектронпроект»	127299 г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел./факс (495) 150-52-97 www.mosep.ru, info@mosep.ru	Проектирование предприятий радиоэлектронной промышленности
13	ЗАО «Ламинарные системы» Лаборатория технологической одежды	456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442, тел. (3513) 54-47-44, (3513) 54-47-55 www.lamsys.ru, laminar2000@mail.ru	Производство и разработка оборудования, производство одежды для чистых помещений
14	ООО «ННЕ Фармаплан»	119034 г. Москва, Чистый пер., 6 стр. 1, тел. (495) 637-42-86 www.pharmaplan.ru, Vpiv@nnepharmaplan.com	Консалтинг, инжиниринг, валидация и GMP-услуги для фармацевтической отрасли
15	ООО НПП «Технофильтр»	г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д.77, тел. (4922) 23-48-47, 42-00-73 www.technofilter.ru, technofilter@mail.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
16	ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2, тел. (495) 482-42-45, ф. 482-27-01 www.folter.ru, folter@folter.ru	Производство воздушных фильтров
17	ЗАО «Ретиноиды»	111123 г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5, тел. (495) 234-61-17 www.retinoids.ru, contacts@retinoids.ru	Производство лекарственных средств
18	ООО «САМПО»	194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8, тел./факс (812) 550-41-41 www.sampo.component.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
19	ФГУП «Ставропольская биофабрика»	355019 г. Ставрополь, ул. Биологическая, 18, тел. (8652) 28-76-69 www.stavbio.ru, info@stavbio.ru	Производство биологических препаратов для животноводства
20	ООО «ТАКО Инжиниринг»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14, тел. (495) 980-54-90 tako-andrey@mail.ru	Автоматизация систем вентиляции
21	ООО «ТАКО Профгруп»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14. Т. (495) 980-54-90. www.tako-gr.ru, roman@tako-gr.ru	Автоматизация систем вентиляции
22	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»	170024, г. Тверь, Старицкое шоссе, 2, тел./факс (4822) 44-41-19 www.tfarm.nm.ru, tfarm@inbox.ru	Производство лекарственных средств
23	ООО «Фавеа Инжиниринг Рус»	141018, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, корп. 4, кв. 125, тел. (495) 582-72-99 www.favea.ru, tpfavea@rol.ru	Проектирование предприятий медицинской промышленности
24	АО «ФармБиоЛайн»	119121 г. Москва, 4-й Ростовский пер., д. 1/2, тел. (495) 937 43 05, 937-91-42, ф. 248 1472 www.farmbioline.fi, farmbioline@mail.ru	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
25	ЗАО «Фармпроект»	192236 г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д.14, а/я 135, тел. (812) 331-93-10 www.farmproekt.ru, sales@farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
26	ООО «Фармстер»	119334 г. Москва, ул. Вавилова, д. 5/3, офис 304, тел. (495) 782-91-52, факс 231-29-55 www.pharmster.com, info@pharmster.com	Проектирование предприятий медицинской промышленности, поставка оборудования
27	ООО «Центр валидации-АЦВИ»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел./факс (495) 708-27-03 www.acvi-validation.ru, acvi@mail.ru	Валидация/квалификация фармацевтических производств
28	НП «Центр Чистых Технологий»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел./факс (499) 156-28-98, (495) 777-72-31	Сертификация чистых помещений, проектирование
29	ЗАО ЗЭМ РКК «Энергия»	141070 Московская область, г. Королев, ул. Ленина, д. 4а, тел./факс (495) 513-75-22, 513-84-14, факс 513-85-30 www.energia.ru, mail@rsce.ru	Ракетно-космическая корпорация
30	ООО «ЭНСИ»	143345, Московская обл., Наро-Фоминский р-он., п. Селятино, тел./факс (49634) 2-18-68, 2-18-70, 2-18-72 www.ansy.ru, office@ansy.ru	Производство по разработке и внедрению энергосберегающих систем

## GMP – от начала до наших дней. Некоторые размышления автора

*Джон Шарп, главный редактор «Европейского журнала парентеральных и фармацевтических наук» (European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences), Великобритания*



*Изложенный ниже материал представляет собой доклад на ежегодной конференции Научного общества в области фармации и здравоохранения Великобритании 16 октября 2008 г. Для сохранения особенностей изложения большая часть авторского стиля была оставлена без изменений*

### Основные положения

«Правила производства лекарственных средств – Good Manufacturing Practice – являются частью системы обеспечения качества, имеющей целью гарантировать последовательное производство лекарств таким образом, чтобы их качество соответствовало их назначению ...» («Orange Guide», Великобритания, 1983, с. 10). Следовательно, эти правила должны дать пациенту твёрдую уверенность в том, что лекарственные средства обеспечат желаемый эффект и не принесут ему вреда из-за ошибок в производстве. «Целью GMP... является обеспечение качества продукта и, в конечном счете, здоровья, благополучия и защиты пациента» (Великобритания, «Orange Guide», 1983, Introduction) (в моем первоначальном проекте вслед за этими словами были следующие: «Не имеет смысла ставить какую-либо иную цель». Однако перед передачей в печать эти последние слова были вычеркнуты вышестоящим должностным лицом, что достойно сожаления).

### Некоторые исторические сведения

Впервые я попал на фармацевтическое предприятие в качестве служащего в свой первый рабочий день, 27 декабря 1951 г. Это предприятие являлось британским филиалом ведущей в мире фирмы, оперирующей на передовые научные технологии. Здание постройки конца XIX века представляло собой большой длинный многоэтажный корпус. Значительная часть огромной площади первого этажа была занята под оборудование (стальные фильтры высотой около 4 м и различные машины для

резки, дробления и измельчения) для экстракции активных компонентов из различных растительных материалов (листьев, коры, корней и т.д.). Кроме того, прямо напротив двора было специально построено и оборудовано, предназначенное исключительно для полного цикла синтетического производства субстанции антибиотиков новое здание, изначально изолированное от земли.

В этих двух контрастирующих еще в то время подходах к организации фармацевтического производства можно было хорошо видеть некий микрокосм большой, если не сказать, потрясающей трансформации медицины и терапии, известной под названием химиотерапевтическая революция.

Честь начала этой революции обычно отдается немецкому химику и микробиологу Паулю Эрлиху (1854–1915). В 1910 г. он синтезировал арсфенамин (сальварсан), органическое соединение, содержащее мышьяк, и продемонстрировал его антибактериальную активность, особенно в лечении сифилиса при инъекционном введении пациенту.

С позиций современных требований регулирующих органов существуют значительные сомнения в эффективности и безопасности опытов Эрлиха. Несмотря на это, лечение имело исключительный успех, и вариант оригинального компаунда Эрлиха («Неосальварсан») все еще использовался для лечения сифилиса примерно до 1945 г., когда он был заменен пенициллином.

Эффект химиотерапевтической революции в лечении болезней и других недугов и, следовательно, в здоровье людей и их благополучии был конечно, огромен. Однако в своём докладе я хотел бы остановиться на правовом аспекте,

ведь эта революция ведет в конечном счете к необходимости законодательного регулирования производства лекарственных препаратов и, следовательно, к законам, руководствам и правилам GMP.

До революции большинство применявшихся лекарственных препаратов, если и не приносили большой пользы, то не приносили и большого вреда. Конечно, были некоторые очевидные исключения, но в целом – это было так.

Новые же лекарственные средства *могут* быть вредны, если их неправильно использовать или были допущены ошибки при их производстве. Современные лекарственные средства (после терапевтической революции) из-за своей сложности предъявляют исключительно высокие требования к производству. Необходима продуманная подготовка, а затем большое умение и тщательный контроль за процессом производства. Раньше производство большинства лекарств было мелкооптовым, изготавливалось фармацевтами одноразово, для конкретного пациента, или производилось в «надомном» масштабе. И лишь ограниченное число пациентов могло пострадать вследствие каких-то ошибок. В связи с взрывным характером послевоенного развития фармацевтической промышленности размеры серий производимых лекарств стали огромными. Число пострадавших пациентов могло приобрести неизмеримо большие масштабы.

В 1937 г. в США компания, производившая и распределявшая «Эликсир сульфаниламид», в качестве растворителя использовала диэтиленгликоль, основной компонент антифриза. Многие помнят потрясение, которое они испытали, увидев, как от антифриза с автомобиля полосами сползает краска. Не нужно большой фантазии, чтобы представить, какое действие он произведет на внутреннюю слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Этот «эликсир» стал причиной смерти 107 человек. Возникшая в связи с этим тревога привела к созданию Акта американского агентства FDA 1938 г. Слова «Правила производства (Good Manufacturing Practice)» впервые появились в официальном издании 1962 г. дополнения к этому Акту. Первая, в основном схематичная, версия, известная как «US 21 CFR The Current Good Manufacturing Practice Regulations» (Текущие инструкции по применению Правил производства), или «The cGMP», была опубликована 14 февраля 1963 г. Это был краткий и очень схематичный документ объемом не более двух страниц. То, что можно назвать «полной версией» Инструкции US cGMP, как нам теперь известно, было выпущено в качестве проектного предложения в 1973 г. и окончательно

опубликовано в 1976 г. С различными, часто небольшими исправлениями и поправками инструкция по существу с тех пор осталась такой же. (Попутно заметим, что довольно упрощенная и элементарная природа оригинальных инструкций может *частично* объяснить безнадежную скудость стандартов GMP, отмеченную британскими инспекторами на многих американских предприятиях, когда они начали посещать их в середине 1970-х годов. Поразительно, что это было тогда, когда некоторые известные (бесчестные?) «расследователи» FDA с важным видом фланировали по Европе, наподобие варвара-завоевателя Аттилы в образе Мэри Поппинс. Стоит отметить, что первой официальной публикацией, которая определенно касается GMP, хотя там не использовался этот термин, являлась канадская правительственная публикация 1957 г. «Производство, контроль и изготовление лекарственных средств».

*В Великобритании и Европе* события разворачивались с различной скоростью и различной силой. К сожалению, это часто приводило к трагедиям, пока в дело не вмешались правительства. Так произошло в начале 1960-х годов с талидомидом.

В Белом документе [1] Правительства Соединенного Королевства, опубликованном в 1967 г., говорилось: «... 8 мая 1963 года нынешний министр здравоохранения во время дискуссии с оппозицией заявил: палата общин и общественность серьезно обеспокоены тем, что некоторые производители лекарств могут продавать любые препараты, не прошедшие адекватного контроля и опасные для здоровья, не прибегая к помощи независимых экспертов для подтверждения их эффективности или безопасности».

Это было тем более верно, что любой где угодно и в любых условиях мог быть «производителем лекарств» безо всякого одобрения или лицензирования.

Однако, как утверждается в Белом документе, в то время был очень ограниченный набор препаратов, которые даже подвергались некоторому контролю. Вообще же эти утверждения были верны для значительного большинства лекарств, поступавших тогда на рынок.

Впервые реакция в Соединенном Королевстве на такое совершенно неудовлетворительное положение дел отреагировали в 1963 г., когда по добровольному соглашению между правительством и промышленностью была создана система оценки качества всех *новых лекарств* независимым правительственным органом, состоящим из назначенных экспертов. Это был Комитет по безопасности лекарственных средств, или Комитет Данлопа (названный по

имени его председателя сэра Дерека Данлопа). Эта система действовала удовлетворительно в течение многих лет, хотя необходимо отметить, что применялась она *только для оценки безопасности и эффективности НОВЫХ субстанций лекарственных средств и их различных дозированных форм.*

Как бы то ни было, правительство и заинтересованная общественность с возрастающим вниманием стали замечать, что эти действия приобретают законную силу и, дополнительно, увеличивается число контролируемых лекарственных средств. В конечном счете появился ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АКТ 1968 г. Этот Акт ввел (среди многих других положений) систему лицензирования, как «старых», так и новых лекарственных средств, а также лицензирования и инспекции производственных предприятий. Это документы – лицензия на производство (в европейской транскрипции – «Manufacturing Authorisation» – разрешение на производство) и лицензия на реализацию – (разрешение на продажу – «Marketing Authorisations»).

Я присоединился к Лекарственной инспекции Соединенного Королевства 1 сентября 1971 г. (случайно первый день назначения стал днем для проверки выполнения условия лицензирования закона о лекарствах). Я был одним из первых призванных «рядовых пехотинцев». Глава инспекции и два главных инспектора уже были назначены в 1970 г. Последние совместно разработали довольно краткое руководство GMP. При этом они прибегали к консультациям Британской ассоциации фармацевтической промышленности (Association of the British Pharmaceutical Industry – ABPI), Ассоциации собственников Великобритании (the Proprietary Association of Great Britain – PAGB), Фармацевтического общества Великобритании (Pharmaceutical Society of Great Britain – PSGTB, ныне RPharmSGB) и Королевского института химии (the Royal Institute of Chemistry – RIC, ныне RSC). Это первое руководство было опубликовано в конце 1971 г. Во введении к нему было написано, что «... Эти Правила не носят обязательного характера (has no statutory force ...)» и «допустимо применение других руководящих указаний» (other methods can be acceptable).

Долгое время я считал, что Правила GMP 1971 г. оперались на американскую Инструкцию cGMP. Однако, готовя этот доклад, я установил, что эта американская инструкция в зените своей славы явилась не ранее 1976 г. Все это позволяет признать, что американский документ 1971 г. представляет собой просто набросок, эскиз двухстраничного американского

документа 1963 г., который так и не нашел практического применения. Недавно я натолкнулся на одну старую корреспонденцию, которая, кажется, наводит на мысль, что первый проект 1971 г. является плодом собственного творчества упомянутых выше трех «членов основателей» Лекарственной инспекции Соединенного Королевства.

«Руководство Соединенного Королевства» 1971 г. получило наименование «Orange Guide» и привлекло внимание общественности при расследовании причин смерти пациентов госпиталя Девонпорта, получивших внутривенные инъекции контаминированного раствора.

Вкратце можно сказать: «Нет никакого сомнения в том, что некая форма объективной инспекции и оценки производителей фармацевтической продукции была *очень-очень* необходима». С некоторыми шокирующими и одновременно забавными случаями я столкнулся в те давние времена. Время и место позволяют мне привести примеры, касающиеся посещения двух предприятий в начале 1970-х годов.

Первое предприятие по выпуску таблеток, располагалось в центре Восточной Англии и примыкало к небольшому фруктовому саду. В нижней части сада протекала река. Было ясно, что зимой сад оказывался возле русла реки. Следы высокого положения воды были видны как на внутренней, так и на внешней сторонах стен производственного здания, а также – в виде увядших листьев на пыльном полу, покрытом высохшей грязью. Возможно, самым ясным свидетельством низкого качества производства была его примитивная документация. Рукописные, плохо различимые документы на серию, обновлявшиеся каждый раз, помещались в коричневый конверт размером А4. Это не были производственные *инструкции*, просто перечень ингредиентов и их количество. Были записаны только номера серий *активных* ингредиентов, которые не удостоверялись подписями/инициалами, а отмечались просто галочками. Конверт использовался в качестве контейнера для резервной пробы в виде пяти или шести рассыпавшихся пыльных таблеток.

Второе предприятие по производству очень большой гаммы дженериков в форме таблеток находилось в одном из районов Лондона. Документация была едва ли в лучшем состоянии. И было такое впечатление, что испытание каждой серии – это настоящая импровизация. Толщина слоя пыли, после отбора пробы и анализа, содержащей широкий диапазон активных веществ, составляла 2 см. Один из многих странных методов заключался в окра-

шивании двух различных видов таблеток разного размера одним цветом в одной и той же емкости. Таблетки затем (предположительно) вручную сортировали просеиванием через крупные сита.

Это лишь два примера. Можно привести множество других. Были, конечно, моменты черного юмора, и трудно удержаться от рассказа о производителе, который говорил, что его таблетировочный участок нуждается в модернизации и поэтому постелил на пол ковер.

### Orange Guide, 2-е издание, 1977 г.

В 1975 г. было решено, что настало время для анализа и возможного пересмотра данного документа (Orange Guide). Проект был подготовлен всеми членами инспекции и редактором Джорджем Сайксом (George Sykes). Предварительный черновой проект был направлен в промышленность, когда Джордж внезапно, к большому сожалению, скончался и мне было предложено принять на себя обязанности редактора. Я был рад такой возможности, но был огорчен причиной, по которой она мне представилась, поскольку считал и до сих пор считаю Джорджа Сайкса одним из самых прекрасных людей, которых я имел честь знать.

Первой реакцией Британской ассоциации фармацевтической промышленности АВРІ на новый предварительный проект для промышленности было несогласие. Она возражала, возмущаясь некоторыми из положений, особенно пунктом «альтернативные методы». Результатом довольно бурного заседания с участием АВРІ явилось соглашение о том, что используя проект как основу для дискуссий, я должен был регулярно встречаться с небольшой группой подкомиссии по GMP АВРІ, сформированной с той же целью. Таким образом, после широких и ответственных консультаций появилось на свет 2-е издание «Orange Guide» 1977 г. Оно было вдвое больше, чем предыдущее издание (51 стр. против 23), и мне хотелось бы думать, что структура его стала более логичной, и оно стало более точным и определенным, без ограничивающих положений и излишней безапелляционности. В разделе «Стерильная продукция» была общая ссылка на асептические и чистые помещения, а также на британский стандарт 5295, за исключением таблицы классификации чистых помещений.

Кстати, следует отметить, что начальная гневная реакция АВРІ почти полностью была вызвана типографскими ошибками и пропусками в первом проекте. Это была эпоха до появления персональных компьютеров и текстовых процессоров, и обеспечение машинописной тех-

никой Лекарственной инспекции было до смешного неадекватным.

### Orange Guide, 3-е издание, 1983 г.

Вскоре после публикации издания 1977 г. я был назначен редактором будущего издания. Поэтому я начал с того, что стал собирать соответствующие комментарии, статьи, обзоры и руководства по всему миру. Мне удалось собрать довольно приличное количество информации, и, вдобавок, много идей, когда в конце 1981 г. было решено, что мы будем готовить 3-е издание.

Эта работа велась при тесном взаимодействии с тогдашними членами инспекции, сопровождаемая соответствующей консультацией АВРІ. После этого были проведены дополнительные многочисленные консультации, количество которых можно видеть на более чем двух страницах перечня благодарностей в опубликованном документе, которое окончательно появилось в 1983 г. Объем снова увеличился вдвое и составил 110 стр. Однако я вспоминаю, что тогда подумал: «Это то, что нам надо. Со временем некоторые пункты потребуют изменений, но, несомненно, не понадобится делать этот документ длиннее или подробнее».

Много одобрительных отзывов было получено со всего мира (и ни одного недоброжелательного), однако, что примечательно, ни одного от FDA США.

### GMP в Европе

К середине 1970-х годов многие европейские страны имели некоторые формы законодательного лекарственного регулирования. Еще в 1981 г., когда я готовил подробное сравнение различных правил или руководств GMP (включая ВОЗ и США), я обнаружил, что опубликованы только четыре европейских национальных Правила GMP – Дании, Франции, Италии и Британии. Из них только два представляли собой настоящие правила, а именно Франции и Британии.

В конце 1980 г. рабочая группа Европейского фармацевтического комитета приступила к изучению возможности создания Правил ЕС GMP.

Вооружившись только что упомянутыми документами, эта группа приступила к подготовке проекта Правил GMP, предназначенного для консультаций. семь лет спустя, в 1987 г., этот проект был отправлен в печать. Финальная версия окончательно была опубликована в 1989 г., спустя девять лет (!) после того, как группа приступила к работе.

Достаточно бросить взгляд на два документа, чтобы понять, эти «новые» правила GMP ЕС весьма основательно опираются на Правила Соединенного Королевства 1983 г. В самом деле, фактически это копия, с частым включением некоторого довольно странного «евро-английского языка» (Euro-English). Я сразу сказал, чтобы облегчить дискуссию, отвечая на запросы членов рабочей группы ЕС, которым не нравились звуки английского языка, что Правила Соединенного Королевства 1983 г. были переведены на французский язык, на котором была выполнена окончательная версия. Затем Правила снова были переведены на английский язык бельгийцем, чьим родным языком является французский. Я не уверен, что это правильно, но результат, конечно, выглядит именно так!

Возможно, первым признаком плохого качества опубликованного документа (из-за недостатка внимания при его подготовке) находится примечание на стр. 22. Там читаем: «Согласно Директиве 75/319/ЕЕС и Постановлению (дело 247/81) Суда Европейского сообщества продукты, прошедшие контроль уполномоченного лица Европейского экономического сообщества, не должны подвергаться повторному контролю или ревизии любым другим государством – членом сообщества». Очевидно – это абсурд. Никто или никакой орган не может препятствовать какому-либо покупателю любых товаров где-либо проверять, исследовать, испытывать или «контролировать» свою покупку. Чтобы это допустить, нужно серьезно нарушить права человека. Однако это не все. Люди, которые составили это положение, продемонстрировали свою глупость, поскольку любой, кто даст себе труд организовать поиск этой ссылки и найдет ее, убедится, что она не имеет никакого отношения к проблеме.

Первое издание Правил ЕС GMP не имело ничего, что носило бы название «Приложение» («Annex»). Вместо этого было то, что называлось «Дополнительные руководящие указания» раздела «Производство стерильных лекарственных средств». В 1992 г. Правила ЕС GMP были снова отпечатаны с небольшими текстовыми поправками и приложениями, включая пресловутое Приложение 1.

С этого времени появилось еще несколько новых изданий. Приложение 1 стало объектом непрерывных изменений, ни одно из которых не делало его яснее, а число приложений при этом возрастало. Последнее время, как я видел, число их достигло 20, и с Приложением 20 мы теперь имеем приложение, которое, в свою очередь, имеет свое приложение.

В 1993 г. Соединенное Королевство опубликовало «Правила и нормы для фармацев-

тических производителей», перепечатанные без изменений по тексту ЕС с дополнительным материалом. В 1997 г. этот документ превратился в «Правила и Нормы для фармацевтических производителей и дистрибьюторов», принятые в ЕС как «Руководство по оптовой дистрибьюторской практике». Последующие издания были опубликованы в 2002 и 2007 гг., сохранившие исправления и добавления Руководства ЕС и ставшие более пухлыми (и более пространными).

Возможно, самым значительным из всех приложений является Приложение 18 (теперь включенное в часть 2), в котором изложены требования GMP к производству активных фармацевтических субстанций (АФС – APIs). Это – уже кое-что, что давно ожидалось, но здесь мы имеем пример того, когда авторы, кажется, не учитывают последствия или недостаточно продумывают вопросы. От производителей фармацевтической продукции требуют гарантий, что их АФС будут соответствовать GMP, но КАК???

С определенной степенью уверенности можно утверждать, что требование соответствия производства АФС должно соответствовать GMP. Нелогичное до абсурда и противоречащее принципам обеспечения качества введение лицензирования и инспекции производства дозированных форм, без предъявления таких же требований к производству субстанции..., произвело желаемый эффект.

На самом деле, в первое время применения Лекарственного акта Соединенного Королевства было некоторое сомнение в том, применять ли требования Правил GMP к производству АФС. Я могу, конечно, об этом вспомнить, когда в начале 1970-х, наведываясь на химические заводы *M&B Dagenham* и *Monsanto* в Рубоне на основании «неформального учебного посещения». В это время один очень крупный поставщик высококачественных химических веществ, опасаясь стать объектом внимания инспекции, на обложке своего обширного каталога поспешил написать крупным шрифтом: «Материалы, включенные в настоящий каталог, не предназначены для использования в производстве лекарственных средств».

Тем не менее, в конечном счете, можно заключить, что лицензирование и инспекция, за редким исключением, при производстве АФС не использовались.

## Современное состояние

Итак, что касается сегодняшнего состояния, то как обстоят дела? Правила GMP ЕС продолжают регулярно подвергаться ревизии, перепе-

чатываются и увеличиваются в объеме, а британское издание Правил GMP ЕС становится все толще и дороже. Все неточности, двусмысленности и совершенно плохой английский язык остаются. Вот несколько примеров из многих (номера параграфов приведены по последнему изданию):

*3.7 Расположение помещений по возможности должно соответствовать... логической последовательности производства...(to allow the production to take a place in a logical order...).*

Почему допускается такой небольшой компромисс – «по возможности»? Изготовитель, располагающий помещениями в абсолютно хаотическом порядке, мог бы сказать: «Но мы именно так и собираемся делать». «The» перед словом «производство» – выразительный индикатор, примеры использования которого бесчисленны. В отличие от английского языка во многих европейских языках существительные требуют артикля (эквивалент «a» или «the») для обозначения рода, падежа и т.д. (сравни *le* или *la*, или *die*, или *das* и т.д.). То, что неидиоматический определенный артикль был вставлен здесь – явный признак слабости в переводе с неанглийского проекта.

*4.13 Спецификации на готовую продукцию должны включать:...*

*a) ...*

*b) Состав или ссылка на.*

Ссылка на что?

*5.60 ...готовая продукция должна храниться в условиях, установленных производителем.*

Воображаемый сценарий: Инспектор – «Ваша чувствительная к теплу, свету и влажности продукция хранится снаружи, не защищенная от солнца, тепла и дождя». Производитель – «Но это соответствует требованиям, так как условия хранения устанавливаем мы».

*6.11 Проба должна отбираться в соответствии с...(The sample taking should be done in accordance with...).*

Вот как это должен написать на родном языке англоязычный читатель: «Пробы должны отбираться в соответствии с...» (*Samples should be taken in accordance with...*). Обратите внимание также на навязчивое, излишнее «the».

Это не просто тривиальные тонкости лингвистического стиля, можно привести множество подобных примеров. Несомненно, вопросы, касающиеся здоровья и безопасности пациентов, должны формулироваться точно и правильно.

Я предполагаю, что это именно британские представители в рабочих группах допустили эти промахи. Означает это, что они плохо образованы, или безразличны, или у них не хватает характера, чтобы *настоять* на том, что требо-

вания должны быть выражены ясным, точным, недвусмысленным, хорошим английским языком?

Некоторое количество совсем свежих примеров можно обнаружить в самой последней версии вечно пересматриваемого и вообще ужасного Приложения 1. Время и место позволяют ограничиться лишь парой цитат:

*112. Выделение фильтрами волокон должно быть минимальным.*

Это утверждение напоминает мнение живущего в пещере троглодита, который вспоминает дни асбестоволокнистых фильтров. НЕТ! НЕТ! НЕТ! – «Фильтры не должны терять волокна».

*126. ...где выпуск по параметрам разрешен, особое внимание должно быть уделено валидации и мониторингу всего процесса производства.*

НО – это должно быть так в ЛЮБОЙ форме стерильного производства, и конечно это существенно и подразумевается всегда при параметрическом производстве.

В целом, однако, это Приложение 1 крайне невнятное. Это – шедевр раболепия, малодушной уклончивости, говорящие не в его пользу. Документ пестрит выражениями типа «может» или «может быть», «подходящее» и «соответствующее», и даже одним «могло бы». Это также признак стремления авторов «равняться на Джонса». Но, в самом деле, имеет ли это отношение к достижению основной цели, вот в чем вопрос (в этом контексте на «Джонса», читается FDA/ISO).

Это трудно расценить иначе, как только иное выражение именно поверхностной природы большей части современного общества, когда внешний вид более важен, чем суть, навязчивые пунктики имеют приоритет перед основными принципами, а «образ» ценится более высоко, чем подлинная реальность.

Важным свидетельством этого является то, что я буду называть «движением качества» или «профессией качества», что также подтверждается словами и действиями института обеспечения качества или группой фармацевтического качества. В промышленности эти понятия применяются по отношению к должностным лицам (в порядке возрастания статуса), называемым как «специалист по качеству», «профессионал по качеству», «руководитель по качеству», «менеджер по качеству», «директор по качеству» и «вице-президент по качеству». В этой иерархии возвышается над всеми другими ее членами внушающий священное благоговение так называемый «гуру качества». Три наиболее часто цитируемых «гуру» – это Уолтер Деминг [2], Джозеф Юран [3] и Филипп Кросби [4].

Эти авторы суммировали свои подходы в «14 пунктах Деминга», «10 ступенях повышения качества Юрана» и «14 шагах Кросби».

Самые известные особенности этих «пунктов» и «шагов» – содержащиеся в них банальные мелочи, то, что кажется характерно почти для всех, если не для всех авторов общих теоретических понятий о «качестве». См. например, Оклэнд [5], где эти «пункты/шаги» детализированы.

Из этого сорта концепций всплыли стандарты серии ИСО 9000 «Системы менеджмента качества», родившиеся в умах тех, кто должен лучше знать проблему. Странное дело, мы, в фармацевтической промышленности, несмотря на наши Правила GMP и наш тщательный регулирующий контроль должны стремиться к достижению небывалых высот и славы системы обеспечения качества ИСО (the ultimate heights and glory of ISO Quality Certification).

Это полнейший вздор. Как пронизательно заметил после детального сравнительного исследования Аутерхофф:

*Сравнение ... показывает, что всесторонние установленные законом условия..., регулирующие фармацевтическую промышленность, ... не только включают серию стандартов ИСО 9000 ..., но они идут даже дальше.*

*Стандарты серии ИСО 9000 включают лишь основные требования.... Однако одних только основных требований недостаточно для многих отраслей промышленности, среди которых фармацевтическая индустрия.*

*... требования к качеству стандартов серии ИСО 9000 не содержат ничего нового для нашей промышленности; скорее они отражают повседневную практику.*

Энисфелд [7], немногие больше чем он во всем мире могли принять участие в проведении инспекций GMP, отмечает:

*Чем более навязываются эти стандарты ИСО, тем скорее я ожидаю меньшего знания GMP и решений, соответствующих требованиям GMP.*

Из более свежих причуд, моды или фантазий авторов – «управление риском». Это, конечно, «новая валидация». Я выражал свой взгляд на абсурдно чрезмерный культ понятия «валидация» в предыдущих публикациях [8–10], поэтому здесь нет нужды детально касаться этого вопроса.

Позвольте мне еще раз подчеркнуть, что я, разумеется, не против того, чтобы гарантировать, что используемые процессы дают желаемые результаты. Я также не против надлежащей оценки риска. Именно против всего этого жаргона, всей избыточной «жужжащей» терминологии, которая окружает эти понятия, я возражаю.

Теперь у нас появилось новое Приложение 20 (у которого, в свою очередь, есть свое приложение) – управление риском качества. Это самодельная копия руководства ИСН (Q9). Поясняющее примечание европейских разработчиков нового Приложения 20 гласит:

*Это новое приложение (т.е. Приложение 20) не преследует цели создания какого-либо нового регулирующего механизма, скорее предлагает методы расчета... управления риском...*

И это действительно то, чем оно является, – простое пособие по терминологии. Но для чего это нужно, если оно не предлагает «регулирующего механизма»? Безотносительно от цели этого приложения нетрудно вообразить себе чрезмерно фанатичных инспекторов, которые даже теперь смакуют мысль о вознаграждении за выявленные «критические недостатки» у изготовителей при использовании НАССР, в то время как ФЕМА (Федеральное агентство по чрезвычайным ситуациям) имело подходящий расчетный «инструмент» или для того, чтобы неправильно посадить их «дерево ошибок».

Нет ничего ошибочного в оценке риска. В повседневной жизни мы все время занимаемся подобными оценками, однако остается весьма сомнительное впечатление о способе, которым чрезвычайно простое понятие было раздуто всеми этими различными «методами» (НАССР, НАЗОР, ФЕМА, ФМЕСА, ФТА, РНА HOWZAT и т.д.), всеми нацеленными на выполнение той же самой задачи.

Любой, задающийся вопросом: «Кто главные бенефициарии всего этого?», должен попробовать войти в «Risk Management» в Google. Там он найдет сотни рекламных предложений по учебным курсам, семинарам и учебникам.

### «Статистика»

Следующий материал касается требований GMP в отношении «статистических методов отбора проб». И европейские, и американские (FDA) правила требуют отбирать «репрезентативное» и/или «статистически обоснованное» количество проб. Например:

#### **GMP ЕС (Приложение 8 параграф 4)**

*Число репрезентативных проб должно быть определено статистически и указано в плане отбора проб.*

(Это указано в ссылке «Исходное сырье» [Starting Materials].) Подобное утверждение содержится в «Упаковочных материалах» (Packaging Materials).

#### **US cGMPs 211.84**

*Репрезентативные пробы из каждой отгружаемой партии каждой серии должны быть отобраны для испытания и исследования. Число*

*контейнеров, которые будут выбраны, и количество, которое должно быть взято на контроль ..., должно быть основано на соответствующих статистических критериях, таких как коэффициент вариации, доверительный уровень и степень требуемой точности...*

Регулирующие органы часто полагают, что их работа заключается в том, чтобы сказать производителю «что» делать, но не «как» это сделать. Этот случай, однако, довольно сложный, поскольку здесь регулирующие органы бойко дарили промышленности проблему, которая, при текущем состоянии знаний, является трудноразрешимой. Множество публикаций имеется на тему статистических оценок при контроле *производства в промышленности вообще*, но это имеет мало отношения к фармацевтической промышленности. Различие кроется в том, что статистические методы контроля основаны на предположении, что *допустим некий уровень дефектных изделий* (приемлемый уровень качества; the Acceptable Quality Level – AQL) и что также дефекты распределены равномерно в партии или серии продукции. Несмотря на то, что считается общепринятой невозможность все 100 % времени производить 100 % -ю бездефектную продукцию, трудно принять *априори* допустимый уровень дефектной лекарственной продукции. Конечно, получающим лекарства пациентам трудно принять это.

Для иллюстрации рассмотрим вопрос подробнее. Обычный допустимый уровень дефектности изделий в промышленности принят равным 0,1 %. Это означает допустимость одного дефектного изделия на тысячу. Это будет означать свыше 100 тыс. контаминированных микроорганизмами растворов для внутривенных инъекций, назначаемых пациентам во всем мире в год, и более 400 тыс. неправильных назначений в год в Британии. (Кстати, это означает примерно две авиационные аварии в день в чикагском аэропорту и примерно 800 новорожденных младенцев, отправляемых домой с нездоровой матерью ежегодно в Британии.)

На основе этого вида вынужденного выбора количественных норм, теперь в значительной степени дискредитированных, были предложены квазинаучные формулы. Для отбора проб использовалась древняя как мир формула:

$$n = \sqrt{N} + 1,$$

где  $N$  – общее число контейнеров;  $n$  – число контейнеров, взятых на контроль.

Это абсолютный нонсенс, не имеющий никакого статистического обоснования. И как же досадно было узнать меньше года тому назад,

что некоторые исследователи FDA все еще защищали его использование.

Всемирная организация здравоохранения несколько лет назад выпустила документ [11], предлагающий еще три изменения к этой печальной теме:

$$n = \sqrt{N}, \quad p = 0,4\sqrt{N}, \quad r = 1,5\sqrt{N}.$$

Все эти формулы в равной степени бесполезны и не имеют рационального обоснования. Они, к слову, потенциально опасны, ибо могут породить в некоторых излишне умудренных умах ошибочное представление о том, что использование чего-то волшебного «математического» дает правильную информацию, а это в корне неверно. Например, рассмотрим поставку материала в 100 различных контейнерах. Применяя первую формулу, получим, что число отобранных для контроля контейнеров составляет 11. Такой контроль не дает абсолютно никакой информации о природе и качестве содержимого остальных 89 контейнеров.

(Для детального обсуждения проблем контроля фармацевтических материалов и препаратов см. [12].)

## Заключение

Это лишь некоторые вопросы, которые являются причиной для беспокойства по поводу качества действующей редакции GMP, представленной в официальных руководящих документах, правилах и инструкциях. Что касается будущего, трудно предсказать, каким может стать любое усовершенствование, если регулирующие органы (авторы нормативных документов) не смогут вернуться к убеждению, что основная цель здорового бизнеса – это безопасность, благополучие и защита пациента. К сожалению, кажется, что они все более и более, и даже навсегда, теряют из виду эту цель.

Несмотря на то, что я не имею абсолютно никакого желания каким-либо образом быть замеченным в подстрекательстве к анархии или сопротивлению власти, я должен все же заметить, что члены демократического общества имеют право спросить «почему?».

Предложения по новым Правилам GMP или внесению поправок в старые руководства должны обсуждаться в фармацевтической промышленности перед завершением работы над документами. Все, кто работает в этой промышленности, должны относиться к любым таким предложениям с особой осторожностью и, по мере необходимости, представлять возражения (вежливо и обоснованно, конечно) авторам, если их требования представляются неоправ-

данными. Фундаментальный вопрос, который всегда должен стоять при этом, заключается в следующем: «Как это будет служить дости-

жению единственной главной цели – безопасности, благополучию и защите пациента?»

### Литература

1. *Forthcoming legislation on the safety, quality and description of drugs and medicines.* – Cmnd 3395. – London: Her Majesty's Stationery Office, 1967.
2. Deming W.E. *Quality, Productivity and Competitive Position.* – Cambridge MA: Center for Advanced Engineering Study, 1982.
3. Juran J.M. *Quality Control Handbook.* 3<sup>rd</sup> Edn. – New York: McGraw-Hill, 1974.
4. Crosby P.B. *Quality is Free.* – New York: New American Library, 1979.
5. Oakland J.S. *Total Quality Management.* – Heineemann; Oxford, 1989.
6. Auterhoff G. *Quality Assurance in the Pharmaceutical Industry / Drugs made in Germany.* – 1993. – Vol. 36. – № 1. – P. 12–19.
7. Anisfeld M. Personal communication, 2008.
8. Sharp J. *Problems of Process Validation // Pharm. J.* – 1986. – Vol. 236. (11 Jan.). – P. 43–45.
9. Sharp J. *Validation – How much is required? // PDA J. Pharm Sci Technol.* – 1995. – Vol. 49(3). – P. 111–118.
10. Sharp J. *Validation – How valid? // EJPPS.* – 2004. – Vol. 9(2). – P. 37–48.
11. WHO *Quality Assurance of Pharmaceuticals, a compendium of Guidelines and related materials.* – Vol. 1. – Geneva, 1997.
12. Sharp J. *Quality in the Manufacture of Medicines and other Healthcare Products.* – London: Pharmaceutical Press, 2000.

Перевод – д-р техн. наук, проф. А.Я. Найдёнов

**МЕДИАНА-ФИЛЬТР**  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ

## Системы водоподготовки для аптек и фармацевтических производств

- Комплексные системы подготовки воды очищенной, воды для инъекций, ультрачистой деионизированной воды в соответствии со стандартами GMP
- Установки обратного осмоса, электродеионизации
- Дистилляционные установки получения воды для инъекций
- Накопительные емкости из полимерных материалов и нержавеющей стали
- Трубопроводы и запорная арматура для транспортировки воды очищенной и воды для инъекции, технология бесшовной сварки

- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОЕКТУ
- МОДЕРНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ
- ПОСТАВКА КОМПЛЕКТУЮЩИХ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫЕ ЦЕНЫ И ГИБКАЯ СИСТЕМА ОПЛАТЫ
- СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

ЗАО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР» 111250 Москва, Красноказарменная ул., 17в, стр.3  
Тел.: (495) 234-16-60, (495) 660-07-71, факс: (495) 234-19-77  
info@mediana-filter.ru www.mediana-filter.ru



## Размещение зондов пробоотборных устройств

Саймон Вейси

**BPL**

Bio Product Laboratory  
(Лаборатория биопродуктов)



Bio Products Laboratory

Bio Products Laboratory  
Dagger Lane, Elstree, Hertfordshire  
WD63BX United Kindom

Tel.: +44 (0)20 8258 2200  
Fax: +44 (0)20 8258 2604  
Web: www.bpl.co.uk

bpl  
Bio Products Laboratory

### НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

- Европейские правила GMP. Приложение 1 (EU GMP Annex 1)
- Руководство FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) по асептическому производству стерильных лекарственных средств в соответствии с cGMP
- Британский стандарт BS EN ISO 14644-1

bpl  
Bio Products Laboratory

### РУКОВОДСТВО

В непосредственной близости от стерильных контейнеров/пробок и операций наполнения/укупорки допустимая величина загрязнения воздуха частицами размером 0,5 мкм и выше должна быть не более чем 3520 в 1 м<sup>3</sup>. При этом пробы частиц берутся из воздушного потока в надежных с точки зрения представительности местах, на расстоянии не более 1 фута от рабочего места и во время операции наполнения/укупорки. Этот уровень чистоты воздуха известен как класс чистоты 100 (ISO 5).

178 строка Руководства FDA по асептическому производству стерильных лекарственных средств в соответствии с cGMP

bpl  
Bio Products Laboratory

### НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Формирование специальной группы PHSS для разработки – монографии «Методы мониторинга частиц в чистых помещениях фармацевтического производства» Научного общества в области фармации и здравоохранения (PHSS)

bpl  
Bio Products Laboratory

### ЧТО МЫ ИЩЕМ?

Состав частиц  
«Частица состоит из посторонних, подвижных, нерастворимых веществ, отличных от пузырьков газа, обычно присутствующих в парентеральных растворах».

Источник: FDA/ЕМЕА. Терминология.  
Март. 2005 г.

bpl  
Bio Products Laboratory

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ

- Простой доступ и обслуживание
- Не препятствует проведению процессов и не создает помех операторам, контролирующим процесс
- Максимальная длина измерительных трубопроводов

bpl  
Bio Products Laboratory

## ГДЕ МЫ ДОЛЖНЫ РАСПОЛАГАТЬ ЗОНДЫ ПРОБООТБОРНИКОВ?

- Где вы теперь отбираете пробы?
- Какие действия имеют место?
- Где производятся действия?
- Переговорите с людьми, работающими с оборудованием, а также с собственниками помещения
- Проведение эксперимента

bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ПРИМИТЕ ВО ВНИМАНИЕ

- Места нормальных действий оператора
- Области пространства, в которых действия оператора могут быть следствием отступлений от принятого порядка
  - Изучите оригинальную классификацию помещения и линии наполнения
  - Компоненты/продукты, используемые в течение длительного времени

bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## (НЕКОТОРЫЕ) КРИТИЧЕСКИЕ ЗОНЫ

- Наполнения
- Загрузки оборудования
- Укупорки и закатки колпачков
- Загрузки (и выгрузки) лиофильной сушилки
- Выполнения асептических процессов
- Выполнения ручных операций

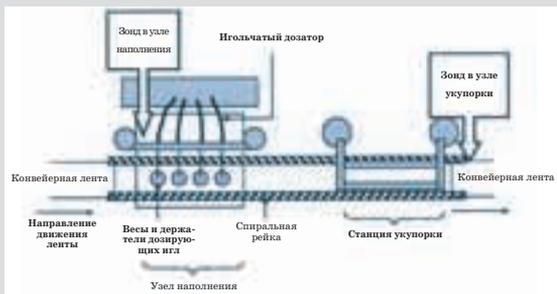
bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ОТЧЕТ И ПОЯСНЕНИЕ

- Включить диаграммы и фотографии с описаниями определенных мест
- Письменное обоснование мест расположения зондов для отбора проб
- Ссылка на предыдущие протоколы/отчеты

bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

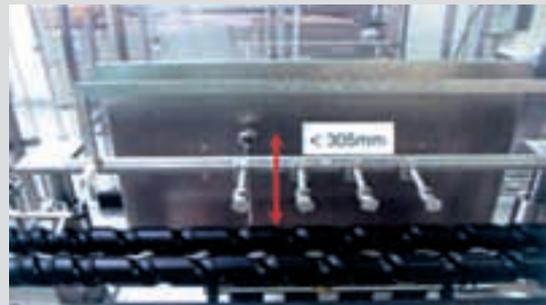
## ПРИМЕР 1. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



План узлов наполнения и укупорки

bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ПРИМЕР 2. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ПРИМЕР 3. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ПРИМЕР 4. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



bpl<sup>o</sup>  
Bio Products Laboratory

## ПРИМЕР 5. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ

Зонд для отбора пробы	Описание мест расположения зондов для отбора проб
Узел наполнения	Зонд монтируется на горизонтальной платформе позади узла наполнения. Верхняя часть зонда приблизительно на 6 дюймов выше спиральной рейки и флаконов. Устанавливается либо на верхней части платформы, либо с помощью кронштейна, прикрепленного к задней части платформы
Станция укупорки	Монтируется на выходе из станции укупорки. Верхняя часть зонда размещается на высоте приблизительно 6 дюймов над спиральной рейкой и флаконами
Выход из стерилизационного туннеля	Монтируется на вертикальном суппорте с кронштейном над выходом подающего конвейера из туннеля. Верхняя часть зонда приблизительно на 7 дюймов выше конвейера и на 6 дюймов выше флаконов

bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПРИМЕР 6. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ

Расположение места отбора проб при мониторинге зоны А	Тип пробоотборника	Требования
Возле подающего туннеля	FMS № 1	Помещение по уровню содержания частиц в воздухе должно соответствовать требованиям к этому процессу

bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПРИМЕР 8. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПРИМЕР 7. УСТАНОВКА ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ



bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПРОЦЕСС ЛИОФИЛИЗАЦИИ (FD PROCESS)

Расположение мест контроля через P200*	Тип пробоотборного устройства	Требования к размещению мест контроля и уровню загрязнения
Возле двери P205	FMS № 1	Счетчик располагается возле главного транзитного пути (от P207, P208 и P215A). Целью мониторинга является установление основного статуса коридора. Зонды располагаются в верхней части коридора Предыдущие результаты испытаний по классификации коридора показали, что в любой точке коридора число частиц было одним и тем же
Возле лиофильных сушилок 1, 2 и 3	FMS № 2	Счетчик располагается возле главного транзитного пути (от коридора P227). Зонды располагаются в нижней части коридора Целью мониторинга является установление основного статуса коридора Предыдущие результаты испытаний по классификации коридора показали, что в любой точке коридора число частиц было одним и тем же

bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПРОЦЕСС ЛИОФИЛИЗАЦИИ (FD PROCESS)



bpl<sup>®</sup>  
Bio Process Laboratory

## ПОМНИТЕ

- Место расположения точки отбора проб
- О наличии частиц в парентеральных растворах



## ПРОИЗВОДСТВО

- Обучение
  - Понимание того, как работает система
  - Понимание причины появления сигнала тревоги
  - Как предотвратить появление сигнала тревоги
  - Сообщения о дефектах
  - Тесная связь с отделом контроля качества



## ПРОИЗВОДСТВО

Сообщение о сигналах тревоги особенно при проведении критических операций и регистрация происшествий

- Непрерывно действующая система мониторинга частиц – это «передовая линия обороны»
- Это может быть первым предупреждением о механических или системных отказах в чистой комнате



## ЗВУКОВАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ



## ПРИМЕР ОТБОРА ПРОБ ЧАСТИЦ ПРИ РАБОТЕ УСТАНОВКИ ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ

- Установка подготовлена к работе
- Проведен предварительный контроль частиц – результат удовлетворительный
- Начало процесса наполнения, аварийная сигнализация нарушения целостности упаковки (POF)
- Остановка – нет отбора пробы
- Пуск конвейера – нет отбора пробы
- Пуск укупорки – нет отбора пробы
- Пуск в работу всей линии – проводится отбор пробы



## ПРИМЕР ОТБОРА ПРОБ ЧАСТИЦ ПРИ РАБОТЕ УСТАНОВКИ ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ

- Все тесты указали на неисправность машины, но причины не могли быть идентифицированы
  - Предложение, чтобы заменить шланг, первоначально отклоненное, но затем принятое
  - Шланг заменен
  - Нулевой счет
  - Только когда все части машины стали действовать, возникла вибрация, достаточная для того, чтобы частицы попадали в шланг



## СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРЧАТОК (ОБРАЗУЕТСЯ ОБЛАКО АЭРОЗОЛЯ)



## ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЗОН

- Применение счетчиков частиц
- Операторы должны дезинфицировать перчатки
  - Должно быть подтверждено, что в зонах нет препятствий для мониторинга частиц
  - Фиксированные станции для мойки перчаток
- Все другие спреи запрещены к применению
- Процесс «Мытье перчаток»
- Обучение
- Процессы усовершенствования



**СТРУЯ ЖИДКОГО ДЕЗСРЕДСТВА  
(ОБЛАКО АЭРОЗОЛЯ НЕ ОБРАЗУЕТСЯ)**



bpl<sup>®</sup>  
BY PRODUCTS LABORATORY

**ДИСПЕНСЕР, ПОДАЮЩИЙ  
СТРУЮ ЖИДКОГО ДЕЗСРЕДСТВА**



bpl<sup>®</sup>  
BY PRODUCTS LABORATORY

Перевод – д-р техн. наук, проф. А.Я. Найдёнов

## XVIII международная конференция АСИНКОМ «Чистые технологии и правила GMP» Москва, 24 ноября 2008 г.

На конференции были представлены следующие доклады

**А.Е. Федотов**, президент АСИНКОМ

Новые стандарты по GMP и технике чистых помещений. Развитие правил GMP. Проект ГОСТ Р 52249-2009

**А.Э. Габидова**, начальник отдела организации государственного контроля производства лекарственных средств Росздравнадзора

Система государственного контроля производства лекарственных средств. Инспектирование на соответствие правилам GMP отечественных и зарубежных предприятий. Типичные недостатки

**В.Д. Якухина**, главный технолог ООО «Инвар-проект»

Проектирование производств лекарственных средств. ГОСТ Р 52896 «Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования» (публикуется в №2/2009)

**О.В. Проволович**, технический директор ООО «НПП «ФОЛТЕР»

Отечественные фильтры очистки воздуха. Стандарты на фильтры: ГОСТ Р ЕН 779-2007 «Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение эффективности фильтрации». ГОСТ Р 51251-1999 «Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка». Проект ГОСТ Р ЕН 1822-1 «Высокоэффективные фильтры очистки воздуха (HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка» (опубликован в №4/2008)

**И.А. Герт**, начальник отдела обеспечения качества ЗАО «Канонфарма продакшн»

Система обеспечения качества (трудности, практика внедрения) и документация по GMP (опубликован в этом номере)

**А.Е. Федотов**, президент АСИНКОМ

Зарубежный опыт инспектирования и аудита на соответствие правилам GMP. Аттестация чистых помещений. ГОСТ Р ИСО 14644-3 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний» (опубликован в №3/2008)

**Д.А. Ларин**, руководитель испытательной лаборатории чистых помещений

Приборы контроля параметров чистых помещений (опубликован в №3/2008)

**А.А. Тараканов**, директор ООО «Лаборатория технологической одежды»

Одежда для чистых помещений

**Micky Hesse**, фирма «Uniclean», Израиль

Подготовка одежды для чистых помещений. Прачечные

**А.Я. Найдёнов**, профессор НПО «Биохиммаш»

ГОСТ Р ЕН 13779 «Вентиляция в нежилых зданиях. Технические требования к системам вентиляции и кондиционирования». ГОСТ Р ИСО 14644-7 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и мини-окружения)»

## Мониторинг концентрации аэрозоля в чистых помещениях

Тони Харрисон

### EU GMP ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ИСО 14644 И ИСО 21501



Тони Харрисон,  
член совета Научного общества в области фармации  
и здравоохранения (PHSS),  
член Технического комитета LBI/30 (Британский институт по стандартизации) – «Технологии чистых помещений»,  
член рабочей группы WG1 по переработке ИСО 14644 – «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»,  
менеджер «Life Sciences Nach Ultra» – представителя фирмы «MetOne»,  
производитель счетчиков частиц в воздухе

SCANLAB, сентябрь, 2008



### «ЛУЧШИЕ МЕТОДЫ» МОНИТОРИНГА ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

- Приложение 1 Европейского GMP – сентябрь 2003
- «В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц. Рекомендуется предусматривать такой контроль и в окружающей зоне В»
  - MHRA – Агентство по регулированию лекарственных средств и медицинской продукции (Medicines and Healthcare product Regulatory Agency) является заинтересованной стороной



### ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ЕВРОПЕЙСКИХ ПРАВИЛ GMP

#### Существующая классификация

Grade	At Rest		in Operation	
	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to above			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	not defined	not defined



### ИЗМЕНЕНИЯ К ПРИЛОЖЕНИЮ 1 ЕВРОПЕЙСКИХ ПРАВИЛ GMP

Новые – (замена существующего с 1 марта 2009 г.)

Grade	At Rest		in Operation	
	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to above			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	not defined	not defined



### НЕЯСНЫЕ ВОПРОСЫ ПО КОНТРОЛЮ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Отсутствует в Приложении 1

- Какая система используется?
- Где расположить точки контроля?
- Как поступить со счетом 5 мкм частиц?
- Объем пробы 1 м<sup>3</sup> в период производства?
- Производится ли наполнение порошками?

FDA cGMP

- «зона с высоким потенциальным риском»
- «не более 1 фута от рабочего места»



## СОДЕРЖАНИЕ ДОКУМЕНТА

- Изменения к Приложению 1 Европейского GMP объявлены в 2008 г., подготовка к печати – март 2009 г.
- Проектирование системы
- Работа
- Обслуживание и очистка
- Подготовка персонала
- Приложение А – Пример
- Приложение В – Измерительные магистрали и расположенные вне помещения (дистанционные) системы мониторинга частиц
- Приложение С – Примеры потерь в транспортных трубопроводах
- Приложение D – Изокинетические зонды
- Приложение E – Валидация, стандарты и руководства по оценке риска



## РЕКОМЕНДАЦИИ PHSS ПО КОНТРОЛЮ ЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ

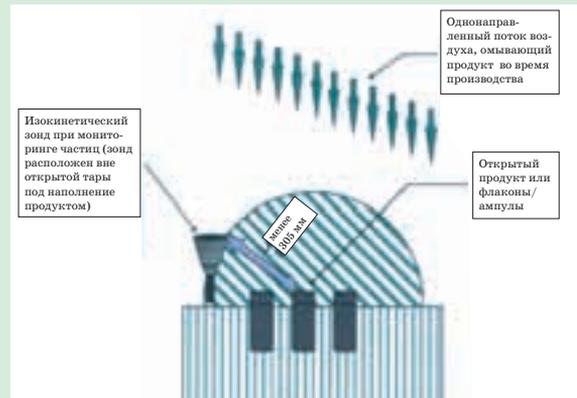
- Зона А подлежит непрерывному мониторингу с помощью соответствующих счетчиков частиц
- В зоне В (окружающей зону А) также применяются соответствующие счетчики частиц
- Другие помещения зоны В и зона С могут подвергаться мониторингу с помощью коллекторных систем с целью обеспечения контроля загрязнения воздуха частицами
 

*(Примечание. Для зоны D в эксплуатируемом состоянии пределы содержания частиц в воздухе не предусмотрены)*

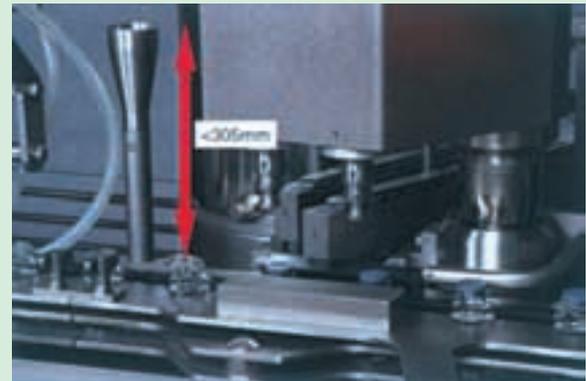
  - Коридоры и комнаты для переодевания могут контролироваться обычным порядком с использованием переносных счетчиков или коллекторных систем
  - Повышенное внимание к мониторингу должно уделяться к некоторым помещениям зон С и D, например к биологическим зонам невысокого класса, в которых может быть значительный уровень биологического загрязнения (с точки зрения нарушения стерильности)



## ОТБОР ПРОБ И РАСПОЛОЖЕНИЕ ПРОБООТБОРНИКОВ – ПО FED209D



## ПРИМЕР 1. ЗОНА УКУПОРИВАНИЯ



## ПРИМЕР 2. ЛИНИЯ НАПОЛНЕНИЯ



## РАСПОЛОЖЕНИЕ ЗОНДОВ

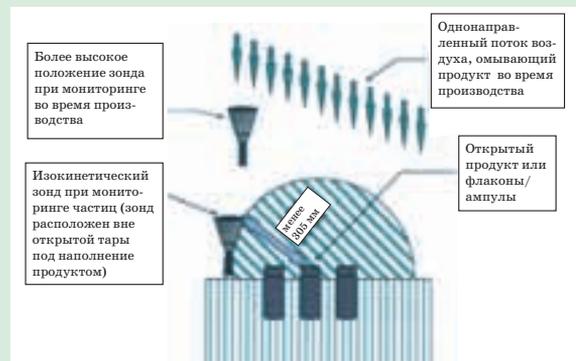


Зонд с крышкой установлен на место

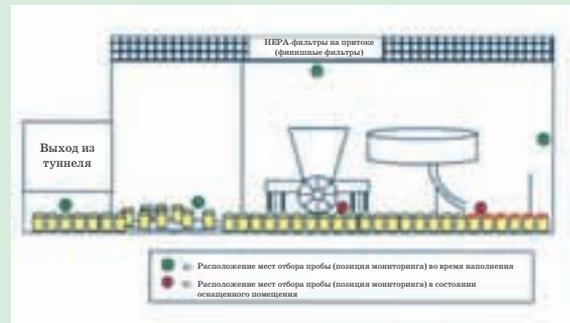
Дополнительное приспособление, позволяющее устанавливать зонд в вертикальное или горизонтальное положение



## ПРЕПЯТСТВИЕ ВОЗДУШНОМУ ПОТОКУ, СОЗДАВАЕМОЕ ЗОНДОМ



## РЕКОМЕНДАЦИИ – ЛИНИЯ НАПОЛНЕНИЯ ПОРОШКООБРАЗНЫМ ПРОДУКТОМ



## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБСЛУЖИВАНИЮ

- I. Вакуумный насос
- II. Калибровка счетчика по ISO 21501-4
- III. Счетчик частиц и компьютер – функциональный контроль
- IV. Тревожная панель, включающая пределы тревожных состояний
- V. Трубопровод пробоотборника – проверить и при необходимости заменить
- VI. Изокинетические зонды и соответствующие трубопроводы из нержавеющей стали – проверить и очистить



## УСТРАНЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ

- Письменные инструкции по ликвидации последствий аварии (СОП)
- Резервный компьютер
- Данные о резерве
- Рассмотреть вопрос о запасных переносных счетчиках

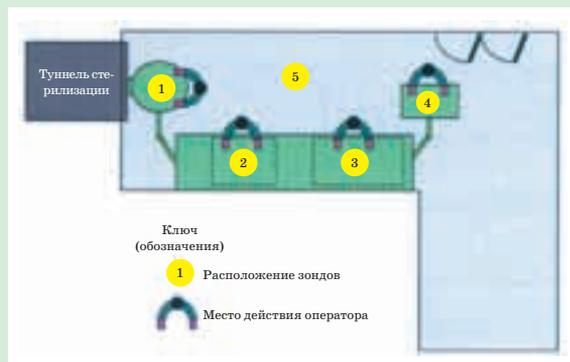


## ОБУЧЕНИЕ

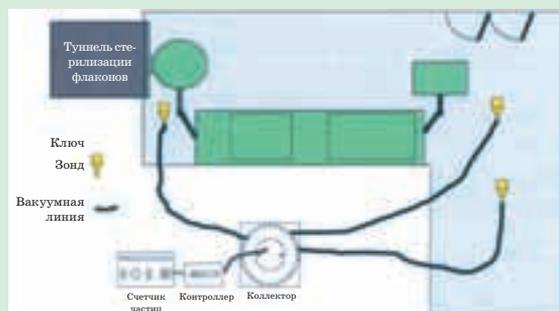
- Границы ответственности проходят от контроля качества до коллективной ответственности за производство
- Действия, вызывающие образование частиц (аэрозоля)
- Очистка (СОПы должны пересматриваться)
- Что делать, если раздался сигнал тревоги?



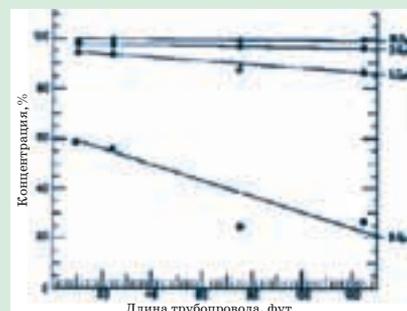
## ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПРАКТИЧЕСКИЙ ПРИМЕР СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА



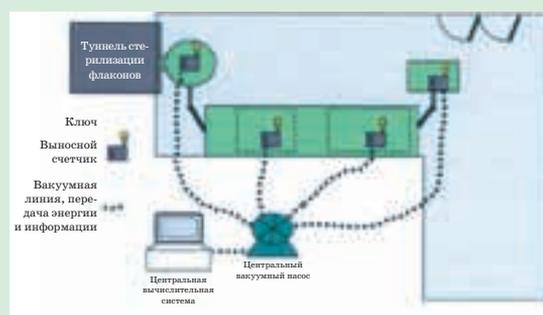
## ПРИЛОЖЕНИЕ В. КОЛЛЕКТОРНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ЗОН В И С



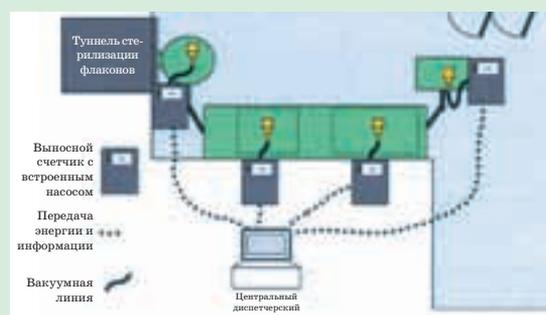
## ПОТЕРЯ ЧАСТИЦ В КОЛЛЕКТОРНОЙ ЛИНИИ



## ПРИЛОЖЕНИЕ В. СЧЕТЧИК ДЛЯ ЗОНЫ А



## ПРИЛОЖЕНИЕ В. СЧЕТЧИК ДЛЯ ЗОНЫ А



Перевод – д-р техн. наук, проф. А.Я. Найдёнов



## Лаборатория испытаний чистых помещений ООО «Инвар-проект»

Проводит испытания HEPA- и ULPA-фильтров в чистых помещениях и выполняет весь комплекс работ по аттестации чистых помещений

Аттестация проводится на разных этапах создания чистых помещений:

- ❖ Проект чистого помещения (DQ)
- ❖ Построенное чистое помещение (IQ)
- ❖ Оснащенное чистое помещение (OQ)
- ❖ Эксплуатируемое чистое помещение (PQ)

Аттестация чистых помещений проводится на соответствие ГОСТ Р 52249 (правила GMP), стандартам серии ИСО 14644 (чистые помещения), ГОСТ Р 52539 (больницы), и т.д.

Конкретные требования к чистому помещению в различных состояниях определяются соглашением между заказчиком и исполнителем.

## Система обеспечения качества (трудности, практика внедрения) и документация по GMP (доклад на XVIII конференции АСИНКОМ)

*И. Герт, начальник ООК, ЗАО «Канонфарма продакшн»*



В 2006 г. утверждены национальные стандарты ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования» и ГОСТ Р 52550 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация», в которых более полно раскрыты подходы к реализации требований GMP для подтверждения соответствия требованиям ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Значение этих документов состоит в том, что они существенно облегчили жизнь практикам, указав вектор движения. Не являясь догматичными, они дают возможность учесть специфику каждого предприятия.

Не буду останавливаться на теоретических аспектах внедрения систем качества, они изложены в соответствующей литературе.

Поговорим о практике. Возможно, теоретики GMP найдут здесь крамольные мысли. Но поскольку именно возможность применения на практике является критерием истины, позволю себе поделиться некоторым опытом.

Итак, с чего начать, если Вы решили создать неформальную систему качества?

• **Анализ управляемости организации (схемы принятия решений и информационные потоки)**

Как правило, решение той или иной задачи требует:

– во-первых, обсуждения и выработки оптимального для всех заинтересованных сторон алгоритма действий (или плана);

– во-вторых, координации действий подразделений различной подчиненности;

– в-третьих, контроля исполнения принятых решений.

Обычно организационной структуры и должностных инструкций бывает недостаточно, чтобы отразить способ принятия коллективных решений. Поэтому следует определить орган управления по каждому из основных направлений деятельности, ответственный за разработку и принятие тех или иных коллективных решений. Полномочия органов управления, режим работы, персональный состав, формы документов, в которых будут зафиксированы решения, и ответственные лица должны быть записаны в соответствующих инструкциях или положениях.

На нашем предприятии существует четыре основных органа управления:

1. Экспертный совет. В его компетенции – инновации и стратегия развития.

2. Технический совет. Отвечает за модернизацию, техническое перевооружение, оборудование и инженерные сети.

3. Совещание по качеству. Осуществляет надзор за качеством продукции, управляет изменениями, проводит анализ рисков.

4. Совещание директората. Проводит всесторонний анализ и принимает решения о финансировании проектов, предложенных первыми тремя органами управления.

Все обсуждаемые вопросы и принятые решения записываются в соответствующих протоколах. Решения являются обязательными для исполнения. Копии протоколов получают все исполнители. Каждое следующее совещание начинается с анализа выполнения решений предыдущего.

• **Определение исходного уровня**

На мой взгляд, единственно возможный и эффективный путь – проведение «честной» самоинспекции, выявление всех существующих проблем. Необходимо официальное информирование руководства предприятия о реальном положении дел с целью выработки стратегии действий исходя из реальных финансовых возможностей предприятия.

• **Создание неформальной команды**

Внедрение системы качества, к сожалению, невозможно без рутинной, планомерной работы с документами и персоналом. Такая работа никогда не воспринимается «на ура!» и чаще всего вызывает скрытое и/или явное сопротивление.

Если руководство предприятия хочет преодолеть это сопротивление, оно должно создать команду единомышленников.

Если в Вашем коллективе руководители подразделений кивают друг на друга в поисках виноватых, а не ищут совместно оптимальных путей решения проблемы – значит, у Вас нет такой команды.

Хорошо, если среди управленцев Вашего предприятия есть несколько неформальных лидеров, способных консолидировать персонал.

Если нет – ищите..., иначе все будет медленно и трудно.

#### • **Получение одобрения и финансовой поддержки со стороны руководства**

Поскольку «люди бизнеса» редко имеют возможность глубоко вникнуть в суть «Правил GMP», для того чтобы получить «добро» от руководства на проведение тех или иных мероприятий, связанных с материальными затратами, необходимо иметь четкие и убедительные аргументы:

- почему это необходимо сделать, какова конечная цель;
- какие трудности могут возникнуть у предприятия, если этого не сделать;
- какие преимущества появятся у предприятия, если это сделать;
- сколько это будет стоить;
- почему это будет стоить именно столько, а не меньше;
- в какой период времени нужно осуществить эти изменения.

И если Вам удалось убедить руководство, обязательно внесите это решение в протокол и получите соответствующие подписи.

#### • **Избегайте ущемления интересов бизнеса**

С некоторых пор мы живем при капитализме, поэтому понятно, что основной целью создания предприятия является получение прибыли. Внедрение системы качества не должно противоречить общей концепции развития предприятия и его финансовым возможностям на данном этапе. Запросив слишком много, можно не получить и малого. Если финансы, как обычно, «поют романсы», начинайте с тех изменений, которые требуют минимальных финансовых и максимальных организационных затрат: с разработки документации, внутреннего обучения персонала, аттестации, анализа рисков, контроля изменений. В дальнейшем (при необходимости реализации вы-

сокозатратных изменений) выбор будет за руководством предприятия: уходить из бизнеса либо искать инвестиции для технического переоснащения. При этом Ваша совесть будет чиста: вы сделали все, что могли.

#### • **Как преодолевать сопротивление изменениям?**

Внедрение любого элемента системы качества, как правило, предполагает изменение существующего порядка. Любое изменение существующего порядка в сторону его ужесточения встречает огромное сопротивление персонала. По этому поводу могу порекомендовать следующее:

#### • **Четко определить требования**

Требования, обозначенные в документах, должны быть однозначными, не рекомендую употреблять выражения: «при необходимости» – кто и как ее определит; «или.... или» – кто будет выбирать; «в процессе работы» – когда точно?

Организируйте и опишите процедуры так, чтобы их выполнение было реальным, даже если на настоящем этапе это не на 100 % соответствует требованиям GMP. Выбирайте самый доступный для персонала способ достижения необходимого результата, не усложняйте задачу искусственно, руководствуйтесь принципом разумной целесообразности.

#### • **Обеспечить все условия для выполнения требований**

Вы написали замечательную с Вашей точки зрения инструкцию, она так здорово выглядит на бумаге, но, для того чтобы ее выполнить, не хватает необходимых материалов – дорого, необходимого количества персонала – кризис, и т.д. Так «истина» становится «ложью». Вы думаете, в следующий раз персонал Вам поверит?

#### • **Начинать с себя**

Руководство предприятия и подразделений должно быть примером для подражания. Если Вы сами нарушаете правила, не ждите от подчиненных, что они будут поступать иначе.

• **Использовать приемы воспитания детей: «нет – это всегда нет»; «кнул и пряник»; «обещал – сделай, не можешь – не обещай» и т.д.**

Практически каждый взрослый ведет себя как ребенок, если дело касается освоения чего-то нового. Сначала нами движет любопытство – что это они еще придумали? Затем, если это новое требует от нас:

- приобретения дополнительных навыков,
  - увеличения временных затрат,
  - усилий для организации определенного порядка,
  - системности и тщательности,
- мы начинаем оказывать сопротивление переменам, возмущаться и протестовать. Вспомни-

те, не так ли ведут себя Ваши дети? Вы их ругаете? Вы их наказываете? Вы требуете исполнения Ваших указаний? Конечно, ведь Вы их воспитываете, добиваетесь послушания.

• **Не злиться и не спешить**

Необходимо понимать, что новый порядок должен «накопиться».

Поскольку процесс воспитания является длительным, непрерывным и не всегда сразу приводит к требуемому результату, следует проявлять терпение и обязательно быть последовательным, ведь вода камень точит.

• **Быть честным и принципиальным: предупреждать о карательных мерах и не бояться их применять**

Как правило, бывает достаточно одного раза. Наказание (выговор) должны применяться всегда, когда Вы видите нарушение, и не зависеть от Вашего настроения или личности нарушителя.

Поначалу приходится трудно, но постепенно персонал привыкает к тому, что происходит постоянное движение, и становится более мобильным в реализации изменений.

Как говорит на семинарах АСИНКОМ Александр Евгеньевич Федотов: «Персонал – это 80 % успеха». Преодолению сопротивления персонала я бы отдала 50 % из этих 80 %.

Еще один важный аспект при внедрении системы качества – **организация контроля исполнения**. Без системного периодического контроля невозможно добиться исполнительской дисциплины. Так уж устроен человек. Чудес не бывает, и как бы ни хотелось, чтобы порядок воцарился раз и навсегда, – увы, это невозможно. Здесь нам на помощь опять приходит самоинспекция, в программу которой, помимо всего прочего, мы всегда включаем детальную проверку выполнения 4–5 стандартных процедур, действующих в подразделении.

Регулярные проверки исполнения требований GMP на производстве отделом обеспечения качества и директором по качеству также помогают поддерживать необходимую дисциплину. Все замечания, выявленные при проверках, заносятся в журнал установленной формы, анализируются на производственных планерках и устраняются. Следующая проверка начинается с анализа устранения предыдущих замечаний.

Исполнительная дисциплина должна быть присуща не только рабочим и служащим, но и руководителям предприятия и его подразделений.

Известное правило «Что не записано, то не сделано» помогает организовывать этот про-

цесс. Все принимаемые решения должны быть записаны (протоколы совещаний, заседаний), выполнение должно быть проконтролировано (каждое следующее совещание начинается с анализа выполнения решений предыдущего).

Контролироваться также должно исполнение утвержденных планов или других документов, определяющих порядок действий. Кто и когда производит контроль, должно быть описано в соответствующих инструкциях или положениях. Информация о результатах контроля (выполнении или невыполнении решений) должна быть доступна для руководства предприятия с целью применения наказаний к нерадивым и поощрений к старательным.

**Контроль изменений и анализ рисков** – эти процедуры также помогают поддерживать систему качества в работоспособном состоянии и координировать деятельность подразделений предприятия.

На предприятии разработаны соответствующие стандарты по этим процедурам.

В стандарте все изменения классифицированы исходя из вызывающих их причин. Стандарт также определяет порядок взаимодействия подразделений и документы, необходимые для реализации того или иного изменения.

Анализ рисков мы обычно проводим, если имеется какое-либо системно повторяющееся несоответствие, причины которого сразу установить не удается, и требуются дополнительные исследования процесса. Определяем возможные риски (причины, по которым может возникнуть данное несоответствие), оцениваем в соответствии с методикой, приведенной в стандарте, являются ли риски приемлемыми, существенными или неприемлемыми. Если риск приемлемый, исследования влияния данного риска на процесс не производится. Если риск существенный или неприемлемый, для исследования его влияния на процесс определяются контрольные точки, необходимый объем испытаний и критерии приемлемости. Далее, после проведения всех необходимых испытаний, на совещании по качеству вырабатываются меры, которые необходимо принять для предотвращения отрицательных результатов (снижение критичности риска), и проводится контроль их эффективности – достигнут желаемый результат или нет. Результаты всей проведенной работы отражаются в отчете по анализу рисков.

В заключение хочу пожелать Вам успехов на нелегком пути создания действующей системы качества.

## Выбор и обработка одежды для чистых помещений

Микки Хессе



### ВЫБОР И ОБРАБОТКА ОДЕЖДЫ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Micky Hesse

9, Katzenstein Street, P.O.Box 10335, Haifa Bay, 26111, ISRAEL Fax# 151508968859, Mobile# 972-54-34704747, E-Mail: unicleanru@gmail.com

### ОДЕЖДА ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

- Зачем нужна и в чем ее роль в чистых помещениях?
  - Фильтр выделений от тела
  - Защита продукта
  - Защита от статического электричества
  - Ограниченные возможности защиты от химических веществ

### ВИДЫ ОДЕЖДЫ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

- Комбинезоны
- Капюшоны (шлемы)
- Бахилы
- Фартуки
- Перчатки

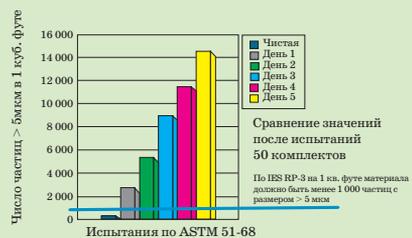
### МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОДЕЖДЫ И ИХ СВОЙСТВА

- Мембранный материал
- Полиэфирная ткань высокой плотности
  - Саржевое переплетение
  - Полотняное (гарнитурное) переплетение
  - Электростатический материал
    - Размер пор
    - Эффективность фильтрации
    - Влагозащитные молнии

### ПЕРИОДИЧНОСТЬ ЗАМЕНЫ ОДЕЖДЫ

Класс чистоты	Шлем	Комбинезон	Бахилы	Фартуки	Периодичность
8 ИСО	X			X	Один раз в неделю
7 ИСО	X			X	Два раза в неделю
6 ИСО	X		X	X	Два раза в неделю
5 ИСО	X	X	X		Ежедневно
4 ИСО	X	X	X		Ежедневно
3 ИСО	X	X	X		При каждом входе
Стерильно	X	X	X		При каждом входе

### ЧИСЛО ЧАСТИЦ НА ОДЕЖДЕ ПОСЛЕ ЕЁ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ



## КОНСТРУКЦИЯ ОДЕЖДЫ

- Никаких карманов
- Никаких липучек
- Фурнитура из нержавеющей стали
- Нить в виде моноволокон
- Никакой силиконовой смазки
- Комфорт

## СТИРКА ОДЕЖДЫ

- Моющие средства, не образующие ионов
- Полоскание в деионизованной воде
  - Время
  - Температура
  - Химические действия
- Выгрузка в чистое помещение
  - Без отбеливания
  - Без осветления и блескообразования
  - Без умягчения
  - Без химических антистатиков
  - Без подкисления
- Новая одежда !!!!!

## СУШКА ОДЕЖДЫ

- Под НЕРА-фильтром
- В статическом поле
  - Заземление барабана
  - Заземление оборудования
  - Нужно охлаждение
  - Сушка при низкой температуре

## УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Контроль мешков
- Без аминов
- Должен быть изготовлен в чистых зонах
- Непылящие упаковочные материалов

## ПРОТОКОЛ



## ОБРАЩЕНИЕ И ХРАНЕНИЕ ОДЕЖДЫ



## ПАТОГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВЬЮ

- OSHA 29 CFR 1910.1039
- Обычные патогены
  - Выделения тела
  - Вагинальные выделения
  - Моча
  - Кровь
- Выделения, связанные с вакцинами от гепатита В
- Обращение с одеждой

## МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

- Гамма-излучение
- Пучок ионов
- Этиленоксид
- Автоклавирование

## МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

- Штрих-коды
- Высокочастотные микрочипы

## МАРКИРОВКА ОДЕЖДЫ

- Пришивание ленточек
- Сублимация
- Термосвариваемые наклейки

## ПРОТОКОЛЫ

- Использования
- Инвентаризации
- Ремонтов
- Стирок
  - По номерам
  - В % общего числа одежды

## РЕМОНТЫ

- Никакой штопки
- Только небольшие заплатки
- Никакого ремонта больших разрывов (повреждений)
- Термосвариваемые наклейки с заваренными краями

## ЭТАПЫ ПОДГОТОВКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ

- Сбор, визуальный осмотр одежды для оценки её состояния, формирование партии одежды
- Стирка, полоскание, отжим
- Сушка
- Упаковка на стерилизацию
- Стерилизация технологической одежды
- Оценка качества стирки и стерилизации
- Хранение

## ЭТАПЫ ПОДГОТОВКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ

- **ВАЖНО** – досье на одежду:
  - Принадлежность
  - Количество циклов стерилизации
  - На пакете для стерилизации должны быть указаны: дата стерилизации, какая по счету стерилизация, срок сохранения стерильности

Перевод – д-р техн. наук, проф. А.Я. Найдёнов

## Отечественные технологии для высокого качества продукции

*Г. Киреева, пресс-служба ЗАО «Ламинарные системы»*

Быть лидером в фармацевтической индустрии – это значит владеть перспективными технологиями производства, позволяющими выпускать конкурентоспособную продукцию высокого качества. Быть лучшим – означает работать с материалами и оборудованием, соответствующими современным требованиям чистоты.

Одним из главных условий изготовления качественной продукции является соответствие всего производственного цикла, технологической и контрольной документации предприятия стандартам GMP, которые отражают общепринятую мировым сообществом систему норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств и медицинских устройств.

Стандарты GMP – это большой перечень показателей, которым должны соответствовать параметры каждого производственного этапа: от материала, из которого сделан пол в цеху, и количества микроорганизмов, приходящихся на кубометр воздуха, до одежды персонала и уборочного инвентаря. Обязательным является также требование по созданию на фармацевтическом производстве чистых помещений, особо чистых помещений и чистых зон с особым режимом фильтрации воздуха, обеспечивающим создание воздушной среды, которая практически лишена микробных загрязнений.

Как известно, в России производство лекарственных средств и фармацевтических препаратов регламентируется ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

В фармацевтической промышленности используются системы чистых помещений, включающие в себя комнаты различных классов чистоты, предназначенные для различных этапов производственного процесса; при их проектировании учитывается весь спектр требований, изложенных в группе стандартов ГОСТ Р ИСО 14644.

### Что такое чистое помещение?

Применительно к России определения термина «чистое помещение» даются в следующих нормативных документах:

- в ГОСТ Р ИСО 14644-1-2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха»;
- в ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;

- в ГОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)».

Анализируя эти определения, можно выделить основные особенности чистого помещения:

- в воздушной среде чистого помещения контролируется концентрация частиц (и/или максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов);
- в чистом помещении сведено к минимуму поступление частиц извне;
- в чистом помещении сведено к минимуму выделение и удержание частиц;
- в чистом помещении контролируются и управляются другие параметры воздушной среды (температура, влажность, давление);
- в чистом помещении обеспечены параметры гигиенические – по необходимому притоку свежего воздуха;
- в чистом помещении обеспечены параметры эргономические – такие как освещенность, уровень шума и др.

В основе архитектурно-строительных решений при создании чистого помещения лежит принцип построения «комнаты в комнате» с формированием ограждающими элементами чистого помещения двух зон внутри оснащаемых помещений:

- рабочей зоны чистого помещения, образованной пространством, ограниченным: снизу – полом, с боковых сторон – герметизированными стеновыми ограждающими конструкциями, сверху – герметизированными потолочными ограждающими конструкциями.

В рабочей зоне чистого помещения размещается технологическое оборудование, рабочий продукт и обслуживающий персонал;

- технической зоны чистого помещения, образованной пространством между: потолочными ограждающими конструкциями чистого помещения и потолочными перекрытиями исходных помещений; герметизированными стеновыми ограждающими конструкциями чистого помещения и стенами исходных помещений.

В технической зоне чистого помещения размещаются элементы систем комплекса технического оборудования, обеспечивающих требуемые параметры воздушной среды.

Планировка помещений должна соответствовать логической последовательности производственных операций и требованиям к чистоте, сводить к минимуму возможность смешивания



*Российский онкологический научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН*



ЗАО «Ламинарные системы», входящее в холдинг «LAMSYSTEMS», предлагает многоуровневые системы управления, способные не только стабильно поддерживать и контролировать такие важнейшие параметры воздушной среды, как чистота, температура, давление, кратность обменов, скорость воздушного потока в критически важных точках, но и эффективно управлять этими параметрами на всех этапах производственного цикла.

### Что даёт применение комплексов чистых помещений в фармацевтической индустрии?



Прежде всего, созданное в соответствии с нормативами чистое помещение способно обеспечить в требуемой зоне стерильность и оптимальные температурно-влажностные параметры стерильного воздуха для создания комфортных условий персонала, в том числе при эксплуатации и обслуживании оборудования. Кроме того, за счёт использования системы очистки воздуха в чистом помещении минимизируются эксплуатационные расходы, а также финансовые и временные потери, связанные с устранением различных нестыковок. Например, при переходе из одной стадии работ в другую, при комплексной увязке конструктивно-параметрических характеристик всех систем, входящих в комплекс, и других манипуляциях.

Какому предприятию доверить создание комплексов чистых и особо чистых зон и помещений? Верным решением является выбор в пользу производителя, давно работающего на рынке, располагающего всеми необходимыми разрешительными документами, владеющего перспективными технологиями производства и гарантирующего максимальное соответствие выпускаемой продукции европейским стандартам.

«LAMSYSTEMS» предлагает комплексный подход к решению задачи оснащения производства и изготовления продукции в соответствии с критериями GMP. «LAMSYSTEMS» является

*ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»*

различных лекарственных средств или их компонентов, а также перекрестного загрязнения.

Важнейшим показателем технического уровня исполнения чистого помещения является уровень интеллекта системы управления.

крупнейшим на территории России и стран СНГ производителем специализированного и высокотехнологичного оборудования и сопутствующих изделий для создания чистой нормированной воздушной среды для медицины, фармацевтики, ветеринарии, микроэлектронной, пищевой промышленности, а также в области нанотехнологий. Предприятие изготавливает оборудование для защиты рабочего продукта, персонала и окружающей среды: ламинарные боксы, боксы биологической безопасности I, II и III классов, боксы ПЦР-диагностики, вытяжные шкафы; кроме того, выполняет заказы по индивидуальному проектированию чистых зон и чистых помещений; занимается изготовлением одежды для чистых и особо чистых помещений, а также аксессуаров (липких матов, протирачных материалов).

На всю серийно выпускаемую продукцию, выполнение требуемых работ, а также на оборудование и изделия предприятие имеет необходимые разрешительные и регистрационные документы. В их числе – полученный от Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (система добровольной сертификации «Технопрогресс») сертификат о соответствии системы менеджмента качества предприятия требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2001. Следовательно, деятельность предприятия, его система управления, качество и безопасность продукции соответствуют национальным стандартам в области качества, а система менеджмента качества при осуществлении деятельности по производству медицинской техники и комплексов оборудования для чистых помещений и зон – в том числе при проектировании и строительстве зданий и сооружений I и II уровня ответственности – соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2001.

В настоящий момент в фирме идёт подготовка к проведению международного аудита европейской организацией по сертификации.

При производстве чистого помещения (чистой зоны) холдингом используются только те покупные элементы и материалы, которые имеют соответствующие сертификаты и разрешения. Часть элементов, применяемых в системах комплекса, изготавливается холдингом; базовые комплектующие элементов комплекса также имеют необходимые сертификаты.

Конкретная конфигурация комплексов зависит от индивидуальных требований заказчика, за счет чего исключается избыточность в составе и характеристиках оборудования и достигается минимизация затрат.

Говоря о технологиях создания чистых помещений, следует уделить внимание одежде и аксессуарам для них, так как их наличие в производственном цикле обязательно для поддержания заданных параметров чистоты воздуха и со-

блюдения необходимых технологических процессов.

Учитывая потребности времени, в 2007 г. на базе холдинга «LAMSYSTEMS» было создано швейное предприятие, занимающееся изготовлением одежды и аксессуаров для чистых помещений, – ООО «Лаборатория Технологической Одежды». Оно располагает собственной производственной базой и испытательным участком, который оснащён соответствующим оборудованием. Это даёт возможность проверить основные свойства используемых в производстве материалов. Продукция ООО «Лаборатория Технологической Одежды» имеет сертификат соответствия требованиям GMP, выданный органом сертификации НП «ЦЕНТР ЧИСТЫХ ТЕХНОЛОГИЙ».

**Компания предлагает потребителям широкий диапазон изделий – от комбинезона до перчаток.** При создании одежды конструкторы предприятия учитывают все нюансы: например, комплект одежды должен быть подобран таким образом, чтобы все его части максимально закрывали тело человека, особенно те участки, на которых скапливается большая часть загрязнений (возле шеи, головы, кистей рук и щиколоток). Главный ориентир – стандарты GMP, предъявляемые к одежде и аксессуарам для чистых и особо чистых помещений. Для компании также очень важны пожелания клиентов и потребности современного фармацевтического рынка, поэтому конструкторы предприятия достаточно быстро вносят коррективы в свои разработки и делают их максимально практичными, комфортными и качественными. При этом внимание уделяется не только внешней красоте, но и функциональности «начинки» изделий. Так, предприятие разработало уникальную систему оптимизации принудительного движения внутренних потоков в оде-



*Комбинезон*

*Куртки и брюки*

жде через предусмотренные технологические отверстия – фильтромодули.

Основное предназначение фильтромодулей – снижение температуры тела в пододёжном пространстве на один-два градуса и создание комфортных условий для персонала. Кроме того, продумывая варианты снижения уровня неконтролируемого выброса частиц, специалисты ООО «Лаборатория Технологической Одежды» проработали вариант применения непылящего трикотажа на манжетах, горловинах и окантовках шлемов.

В комбинезонах была создана специальная перегородка (вставка), разделяющая голову и тело. Как показал опыт, из нижней зоны воздух удалялся достаточно хорошо, а вот процесс удаления воздуха из верхней зоны конструкторы проработали дополнительно. Зону разделили ещё на две



*Фильтромодуль*

части и создали таким образом ещё один барьер на пути неконтролируемого выброса частиц.

После внедрения такой меры воздух в пододёжном пространстве стал более эффективно удаляться через технологические отверстия, что оптимизировало работу фильтромодулей. В соответствии с пожеланиями заказчиков были внесены изменения и в конструкцию рукавов: на замену эластичным плотным лентам пришли непылящие трикотажные манжеты, что значительно улучшило функциональность, надёжность и удобство изделия.

ООО «Лаборатория Технологической Одежды» делает ещё одно уникальное предложение, касающееся головных уборов (шлемов, шапочек), которые имеют очень большое значение для сохранения чистоты в помещении. Они обязательно должны быть безупречно подогнаны по размеру головы и плотно облегать её. Поэтому специалисты предприятия, тщательно изучив предложения потребителей, улучшили шлемы оригинальными вставками под уши. Вставки



*Шлем*

сделаны из специального материала с плотным плетением. Это гарантирует отличную слышимость и решает проблему экранирования. Кроме того, пелерина на шлемах точно облегает одежду персонала, не образуя горизонтальных складок; шлем фиксируется сзади с помощью строп и фастексов, надёжно фиксируется на лобной части и не скатывается на глаза, а также фиксируется под затылком, что позволяет чётко закрепить его на голове.

Внесены серьёзные улучшения и в конструкцию бахил. Конструкторы компании доработали их, сохранив идею пристёгивания бахил к штанинам. Как и прежде, для удобства персонала бахилы разделены на три камеры, так как это способствует максимальному устранению эффекта насоса при ходьбе. В настоящий момент специалисты завершают работы по изменению подошвы бахил, разрабатывается и испытывается более прочный материал для их изготовления. Предположительно в марте новый продукт будет готов к реализации.

Уже сегодня предприятие предлагает использовать в комплектах технологической одежды пододёжный трикотаж, который значительно увеличивает защитные свойства комплекта одежды в целом за счёт уменьшения выброса в технологическую среду аэрозольных частиц и особенно микроорганизмов.

Таким образом, специалисты ООО «Лаборатория Технологической Одежды» предлагают максимальную защиту среды и продукта при работе в чистых помещениях от основного источника загрязнения – человека.

Предприятия холдинга



**ЗАО «Ламинарные системы».** Тел. 8 (3513) 54-47-44, 54-47-55, 54-45-00  
456300, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/4  
<http://www.lamsystems.ru> e-mail: [export-lamsys@mail.ru](mailto:export-lamsys@mail.ru)

**ООО «Лаборатория технологической одежды».** Тел. 8 (3513) 544-400  
456300, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/7  
<http://www.lamsystems-lto.ru> e-mail: [oolto@mail.ru](mailto:oolto@mail.ru)



## ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

### Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика



### Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

**САМПО**

194156, Санкт-Петербург,  
пр. Пархоменко, д.8  
тел./факс: (812) 550-41-41, 550-41-71  
www.sampo.componet.ru  
e-mail: sampocom@mail.wplus.net



***АСИНКОМ – некоммерческая организация,  
работающая по основным направлениям:***



- *развитие стандартизации в соответствии с международными требованиями*
- *издательская деятельность*
- *международная деятельность*
- *учебная и информационная работа.*

**НАШ ПРИНЦИП –**

**СООТВЕТСТВИЕ МИРОВОМУ УРОВНЮ!**

Основные результаты деятельности:

- ежегодное проведение **конференций**
- издание:  
**журнала «Технология чистоты»,**  
**книги «Чистые помещения»,**  
**русского перевода Правил GMP ЕС** (Правила GMP – документ, вобравший в себя сорокалетний опыт работы по GMP)
- подготовлены и приняты:  
**системообразующий стандарт ГОСТ Р 52249-2004**  
**«Правила производства и контроля качества лекарственных средств»** (прямое введение Правил GMP ЕС),  
**стандарты по чистым помещениям, вентиляции и фильтрам очистки воздуха, чистоте сжатого воздуха и производству лекарственных средств**
- на **семинарах АСИНКОМ** постоянно проводится обучение специалистов.



105094, Москва, Семеновский вал, д. 6/1  
Тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72  
E-mail: gem@geagkm.ru или info@geagkm.ru

[WWW.geagkm.ru](http://WWW.geagkm.ru)

Система комплексного решения чистых помещений

GEA международный концерн является лидером в области комплексного обеспечения специальных требований, предъявляемых к чистым помещениям (в том числе - требований МЗ РФ). На группе заводов GEA производится вся линейка элементов для оборудования чистых помещений

### Система кондиционирования воздуха

- центральный кондиционер медицинского исполнения типа AT-plus (17 типоразмеров от 1500 до 200000 м<sup>3</sup>/час) панельно-каркасного типа со всеми необходимыми аксессуарами изготавливается всегда под заказ
- чиллер или компрессорно-конденсаторный агрегат для производства холода
- система автоматики

### Система трехступенчатой фильтрации

- первые две ступени - карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку
- третья ступень - HEPA/ULPA фильтры встроены непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухо-распределителей CGF

### Ограждающие конструкции чистых помещений

Номенклатура ограждающих конструкций GEA отвечает перечисленным требованиям и имеет широкий спектр:

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости)
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, с автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (стекольные панели)
- потолки (легкие, кассетные, панельные), в том числе позволяющие организовать «ламинарное поле» в зоне технологического процесса
- передаточные материальные шлюзы-боксы (активные и пассивные)
- светильники для чистых помещений PURO-GEA

Решение каждого проекта осуществляется комплексно по индивидуальному проекту, тем самым минимизируя затраты Заказчика, исключая ненужную «избыточность» и снижая общую цену проекта.



На всё оборудование GEA есть гигиенические заключения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.



Owned and produced by: Flagship Media Sponsor:



## ВЫСТАВКА И КОНФЕРЕНЦИЯ CLEANROOMS EUROPE 2009

24–26 марта 2009

Neue Messe Stuttgart, Штуттгарт, Германия

[www.cleanrooms-europe.com](http://www.cleanrooms-europe.com)

### Единственная действительно между- народная конференция и выставка по:

- проектированию и строительству чистых помещений
- технологии контроля загрязнений
- гигиене в больницах и защите от инфекций



Программа конференции CleanRooms Europe 2009 посвящена важной и своевременной теме: повышению производительности и снижению стоимости жизненного цикла.

Производительность является вопросом номер один для всех промышленных предприятий и организаций, занятых обслуживанием. Конференция CleanRooms Europe 2009 направлена на удовлетворение пользователей, работающих в областях полупроводниковой промышленности, биотехнологии, гигиены в больницах, защиты от инфекций, производства преобразователей солнечной энергии, автомобильной промышленности и пр.

CleanRooms Europe – центр встречи профессионалов по чистым помещениям, контролю загрязнений и защите от инфекций, где участвуют более 2600 специалистов более чем из 60 стран.

Регистрация online на сайте:  
[www.cleanrooms-europe.com](http://www.cleanrooms-europe.com)

При регистрации до 6 февраля 2009 г. действует скидка Early Bird Discount

Информация об участии в выставке:

**Mathilde Sueur**

Conference Manager

Phone: + 44 1992 656 635

Fax: +44 1992 656 735

Email: [paperscre@pennwell.com](mailto:paperscre@pennwell.com)

Информация для экспонентов  
и спонсоров:

**Sabine Staiger**

Exhibition Sales Manager

Phone: +49 7171 104 67 14

Mobile: +49 176 20 95 10 60

Fax: +49 7171 104 67 20

Email: [sabines@pennwell.com](mailto:sabines@pennwell.com)

Silver Sponsor:



**Fraunhofer**  
Institut  
Produktionstechnik und  
Automatisierung

Sponsor:

**SIEMENS**

